

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

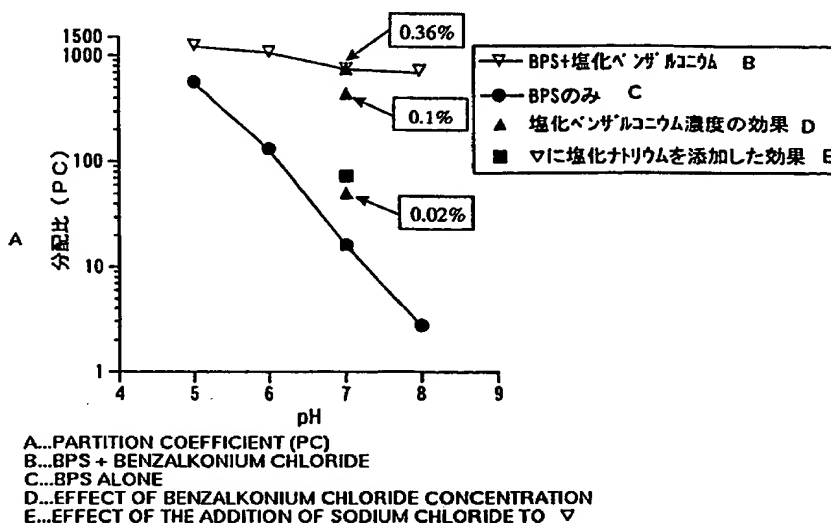




(51) 国際特許分類 <b>A61K 47/16, 31/557</b>		<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO99/33490</b>
		(43) 国際公開日 1999年7月8日 (08.07.99)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05915		(22) 国際出願日 1998年12月25日 (25.12.98)	
(30) 優先権データ 特願平9/360265 ✓ 1997年12月26日 (26.12.97) JP		(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)[JP/JP] 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山下 昇(YAMASHITA, Noboru)[JP/JP] 高木 彰(TAKAGI, Akira)[JP/JP] 勝眞正孝(KATSUMA, Masataka)[JP/JP] 斎藤勝実(SAITO, Katsumi)[JP/JP] 高石勇希(TAKAISHI, Yuuki)[JP/JP] 安田達雄(YASUDA, Tatsuo)[JP/JP] 高橋 豊(TAKAHASHI, Yutaka)[JP/JP]		(74) 代理人 弁理士 渡邊一平, 外(WATANABE, Kazuhira et al.) 〒111-0053 東京都台東区浅草橋3丁目20番18号 第8菊星タワービル3階 Tokyo, (JP)	
		(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
		添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: SUSTAINED RELEASE MEDICINAL COMPOSITIONS

(54)発明の名称 徐放性医薬組成物



## (57) Abstract

Sustained release medicinal compositions of ionic prostanoid acid derivatives, which contain ionic compounds oppositely charged with respect to the ionic prostanoid acid derivatives and elevating the hydrophobicity of these derivatives. The ionic compounds are those having hydrophobic group(s) in the molecule. These medicinal compositions can exhibit excellent sustained release effects of the ionic prostanoid acid derivatives regardless of the solubility of the derivatives in water.

(57)要約

本発明は、イオン性プロスタン酸誘導体に対して反対荷電を有し、かつ該物質の疎水性を高めるイオン性化合物を含有してなるイオン性医薬活性物質の徐放性医薬組成物に関する。詳細には、本発明は、上記イオン性プロスタン酸誘導体に対して反対荷電を有し、かつ該物質の疎水性を高めるイオン性化合物が、分子中に疎水性基を有するものであるイオン性化合物を含有してなるイオン性プロスタン酸誘導体の徐放性医薬組成物に関するものである。

本発明の医薬組成物は、イオン性プロスタン酸誘導体の水溶性のいかに拘わらずイオン性プロスタン酸誘導体の優れた徐放効果を発揮することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LJ リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シェラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN モンゴル	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	NE ニジェール	VN ヴイエトナム
CH スイス	IN インド	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	PL ポーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PT ポルトガル	
CY キプロス	KG キルギスタン	RO ルーマニア	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RU ロシア	
DE ドイツ	KR 韓国	SD スーダン	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SE スウェーデン	
EE エストニア	LC セントルシア		

## 明 細 書

## 徐放性医薬組成物

## 技術分野

本発明は、イオン性プロスタン酸誘導体の徐放性医薬組成物に関する。更に詳しくは、本発明は、上記イオン性プロスタン酸誘導体に対して反対荷電を有し、かつイオン性プロスタン酸誘導体の疎水性を高めるイオン性化合物を含有してなるイオン性プロスタン酸誘導体の徐放性医薬組成物に関するものである。

## 背景技術

医薬活性物質の投与には、経口投与が広く利用されている。しかし、医薬活性物質によっては、速効性または速効性と同時に持効性が求められるものもあり、経口投与と併せて非経口投与による治療が一般に行われている。非経口投与に用いられる製剤としては、静脈内、皮下、筋肉内への注射剤、または埋め込み剤、口腔、鼻腔、経肺、経膈、直腸、経皮等の経粘膜製剤などが挙げられるが、なかでも注射剤が一般的である。

しかし、医薬活性物質の特性によっては、非経口投与用製剤において徐放化の困難なものもある。例えば、血中半減期の短い医薬活性物質や水溶性の高い医薬活性物質あるいは低分子の医薬活性物質などが挙げられるが、当該物質については、長時間の薬理効果を期待するため、医療の現場においては静脈内へ点滴注入したり、また皮下または筋肉内へ頻回に注入する等の治療が行われている。当該治療は、患者にとって肉体的にもまた精神的にも無視できるものではない。この問題を解決するため、血中半減期の長い医薬活性物質の創製、また医薬活性物質をポリエチレングリコール等の高分子と非可逆的な結合によりハイブリッド化するといった医薬活性物質そのものの血中半減期の延長化が研究されている。また、製剤担体から医薬

活性物質の溶解性や溶出性を調節するため、医薬活性物質の水不溶化あるいは水難溶化による溶解遅延化、また生分解性高分子を用いたマイクロカプセル化による溶出抑制などの種々の方法が研究されている。

例えば、特開平1-163199号公報には、インターロイキン-2などのサイトカインにアルギン酸ナトリウム等の分子量約5千以上の高分子有機酸類を等張以上の浸透圧になるように添加した上で振とうすることにより水不溶体を形成させ、該不溶体を徐放性注射用組成物とすることが開示されている。

また、特開平9-208485号公報には、ペプチド・蛋白質性薬物とEDTAとから形成される水難溶性組成物の持続性製剤が開示されている。

さらに、特開平8-3055号公報や特開平8-217691号公報には、水溶性生理活性物質と水溶性多価金属塩とから形成される水不溶体をポリ乳酸グリコール酸共重合体などの生分解性高分子に分散させたマイクロカプセルなどからなる徐放性製剤が開示されている。

一方、特開昭62-129226号公報には、ヒアルロン酸またはそのナトリウム塩、ハイランを含むヒアルロン酸の溶液から、主としてその溶液の粘性により、溶解あるいは分散された医薬物質が持続的に放出されることが開示されている。さらに、カチオン基を含む薬剤では、カルボキシル基を有するヒアルロン酸巨大分子とこの薬剤との間でのイオン交換が起こり得、この交換が、システムからの薬剤の拡散を一層遅くすることが記載されている。なお、同様にヒアルロン酸の粘性を利用する方法として、特開平1-287041号公報には医薬活性物質及びヒアルロン酸またはその塩からなる皮下または筋肉内投与に適した徐放性製剤が、また特開平2-213号公報には生理活性ペプチド及びヒアルロン酸またはその塩からなる持続性製剤が、それぞれ開示されている。

しかしながら、ヒアルロン酸の粘性を利用した徐放性製剤は、その粘性物の中に取り込まれる医薬活性物質の粘性体からの拡散が速く、ヒアルロン酸の粘性に加えてさらにヒアルロン酸とカチオン性薬物とのイオン交換能を利用しても十分な溶出遅延効果を示さないと考えられる。したがって、カチオン性に限らずイオン性医薬

活性物質の非経口徐放性製剤は、現在のところ臨床上満足すべきものが知られていない。特に、水溶性が高いイオン性医薬活性物質にあってはその溶解性の故に高分子の粘性を利用した拡散を抑制する技術では満足すべき徐放化を達成できないものであった。

なお、特開昭53-18723号公報には、インスリンと第4級アンモニウム塩の陽イオン性界面活性剤を混和させてなる直腸投与用組成物が開示され、また特開昭59-89619号公報には、カルシトニン、および塩化ベンザルコニウムを、鼻粘膜に適用するに適した液体希釈剤または担体中に含ませてなる、鼻内投与用液体医薬組成物が開示されている。しかし、これら公報の技術は、いずれも薬物の直腸投与あるいは鼻粘膜投与における吸収改善を目的とするものであり、イオンコンプレックスの疎水性付与による徐放化については記載も示唆もされていない。

#### 発明の開示

本発明は、イオン性プロスタン酸誘導体の水溶性のいかに拘わらず、臨床上満足できるイオン性プロスタン酸誘導体の徐放性製剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、非経口投与による徐放化が要請されているイオン性プロスタン酸誘導体の徐放性製剤化を目的に、まず該アニオン性プロスタン酸誘導体に等モルのカチオン性化合物を添加し、それらのイオンの相互作用によって水に難溶性のイオンコンプレックスを形成させることによる徐放化を試みた。しかし、得られたイオンコンプレックスをラットに皮下投与した結果、十分な徐放効果が得られず、水難溶化による溶解遅延を利用する方法はイオン性プロスタン酸誘導体の非経口徐放化には不十分であることが判明した。

そこで本発明者らは、イオンコンプレックス化に伴う医薬活性物質の疎水化度をさらに高めるため、当該指標としてオクタノール／水分配比を選択し検討した結果、カチオン性化合物の種類によってイオンコンプレックス化に伴うアニオン性プロスタン酸誘導体のオクタノール／水分配比に差のあることが認められ、当該分配比の大きいものほど徐放効果の高いことを見いだした。また本発明者らは、該カチオン

性化合物の添加量を増加させ、アニオン性プロスタン酸誘導体の前記分配比をさらに高めたところ、それに伴い徐放効果はさらに高まることを知見した。更に本発明者らは、これらのイオンコンプレックスが、意外にも医薬活性物質の水に対する溶解状態を維持したまま、すなわち医薬活性物質が水溶性であれば水溶液状態を維持したまま優れた徐放効果を有することも見いだしたのである。

本発明者らは、イオン性医薬活性物質の疎水化度を高めることによる徐放化が、従来知られておらず、非経口投与製剤は勿論、経口投与製剤にあっても有効に使える手段であることを知見して本発明に至ったものである。

すなわち、本発明は、(1) イオン性プロスタン酸誘導体に対して反対荷電を有し、かつ該物質の疎水性を高めるイオン性化合物を含有してなるイオン性プロスタン酸誘導体の徐放性医薬組成物に関する。また、本発明は、(2) イオン性プロスタン酸誘導体に対して反対荷電を有し、かつ該物質の疎水性を高めるイオン性化合物が、分子中に疎水性基を有するものである(1)記載の徐放性医薬組成物に関するものである。また、本発明は、(3) イオン性化合物が、イオン性プロスタン酸誘導体の油／水分配比を高めるものである(1)または(2)記載のイオン性プロスタン酸誘導体の徐放性医薬組成物に関するものである。また、本発明は、(4) イオン性化合物の添加量が、電荷比としてイオン性プロスタン酸誘導体に対して等モル以上である(1)～(3)のいずれかに記載の徐放性医薬組成物に関するものである。

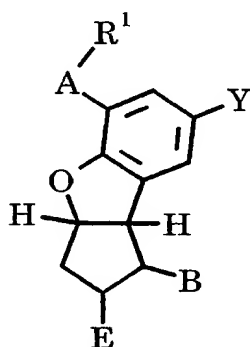
本発明の徐放性医薬組成物の特徴とするところは、ある種のカウンターイオンの添加によりイオン性医薬活性物質の油／水分配比を高め、疎水性を付与してなる注射剤などの徐放化にあり、従来イオン性医薬活性物質の徐放化で採用されている手段や、医薬活性物質自体を不溶化する手段、マイクロカプセル化により溶出を遅延させる手段とは全く異なる徐放化手段を採用するものであり、しかも、これら従来公知の徐放化手段では十分に満足すべき程度に達成することができなかった徐放化を達成できた点にある。

本発明の徐放性医薬組成物を詳しく説明する。



イオン性プロスタノ酸誘導体とは、例えば、イオン性プロスタグランジン  $A_2$ 、 $B_2$ 、 $C_2$ 、 $D_2$ 、 $E_2$ 、 $F_{2a}$ 、 $G_2$ 、 $H_2$ 、 $I_2$ 、 $J_2$  各誘導体が該当するが、通常薬理的に治療に供され、経口、非経口投与による徐放化が求められる物質であれば特に制限されない。さらにイオン性のプロスタノ酸誘導体として、好ましくはプロスタグランジン  $I_2$  誘導体である。さらにイオン性のプロスタグランジン  $I_2$  誘導体が、下記の一般式 (I)

化 1



(式中、 $R^1$ は、 $COOR^2$ を示す。

(ここで $R^2$ は、

1) 水素または薬理的に受け入れられる陽イオン、

2)  $-Z-Ar^1$

(ここでZは原子価結合または $C_tH_{2t}$ で表される直鎖若しくは分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、 $Ar^1$ は2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルを示す。)

3)  $-C_tH_{2t}COOR^3$ または

(ここで $C_tH_{2t}$ は前記定義に同じ、 $R^3$ は水素または薬理的に受け入れられる陽イオンを示す。)

4)  $-C_tH_{2t}N(R^4)_2$

(ここで $C_tH_{2t}$ は前記定義に同じ、 $R^4$ は水素、炭素数1～12の直鎖アルキルまたは、炭素数3～14の分岐アルキルを示す。)を示す。)

また、Aは、

- 1)  $-(CH_2)_m-$  (ここで、mは1から3の整数を示す。)
- 2)  $-CH=CH-CH_2-$
- 3)  $-CH_2-CH=CH-$
- 4)  $-CH_2-O-CH_2-$
- 5)  $-CH=CH-$
- 6)  $-O-CH_2-$  または
- 7)  $-C\equiv C-$  を示す。

また、Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロを示す。

また、Bは  $-X-C(R^5)(R^6)OR^7$  を示す。

(ここで、 $R^5$ は水素または炭素数1～4のアルキルを示し、 $R^7$ は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたはt-ブチルを示し、Xは、

- 1)  $-CH_2-CH_2-$
- 2)  $-CH=CH-$  または
- 3)  $-C\equiv C-$  を示し、

$R^6$ は、

- 1) 炭素数1～12の直鎖アルキルまたは炭素数3～14の分岐アルキル、
- 2)  $-Z-Ar^2$

(ここでZは前記定義に同じ、 $Ar^2$ はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを示す。)

- 3)  $-C_1H_2_1OR^8$

(ここで $C_1H_2_1$ は前記定義に同じ、 $R^8$ は炭素数1～6の直鎖アルキル、炭素数3～6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、

トリフルオロメチル、炭素数 1～4 のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数 1～4 の直鎖アルキルの 1～4 個で置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルを示す。)

4)  $-Z-R^9$

(ここで Z は前記定義に同じ、または、 $R^9$  は水素、炭素数 3～12 のシクロアルキルまたは炭素数 1～5 のアルキルの 1～3 個で置換された炭素数 3～12 の置換シクロアルキルを示す。)、

5)  $-C_1H_{2,1}-CH=C(R^{10})R^{11}$  または

(ここで  $C_1H_{2,1}$  は前記定義に同じ、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  は水素、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを示す。)、

6)  $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{12}$

(ここで u は 1～7 の整数であり、 $C_uH_{2u}$  は直鎖または分岐アルキレンを表わし、 $R^{12}$  は炭素数 1～6 の直鎖アルキルを示す。) を示す。)

また、E は水素または  $-OR^{13}$  を示す。

(ここで  $R^{13}$  は水素、炭素数 1～12 のアシル、炭素数 7～18 のアロイル、炭素数 1～12 の直鎖アルキルまたは炭素数 3～14 の分岐アルキルを示す。))

で表わされる化合物、又はその塩類である。尚、上記一般式 (I) で表される化合物には、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在する場合があるが、本発明は、d 体、l 体及び d l 体のいずれをも包含する。さらにより好ましいイオン性のプロスタグランジン  $I_2$  誘導体としては、安定性に優れているものが選択される。プロスタグランジン  $I_2$  誘導体としては、イロプロスロト、クリンプロスト、アタプロスト、シプロスチン、ナクサプロステン、タプロステン、シカプロスト、ピミルプロスト、CH-169、SM-10902、CS570 等、またはそれらの塩あるいはエステル類等が挙げられる。例えば、特開昭 58-124778 号公報に記載されている方法により製造することができる化合物、またはその塩が挙げられる。さらに好ましくは、 $(\pm) - (1R^*, 2R^*, 3aS^*, 8bS^*) - 2, 3, 3a,$

- 8 -

8b-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(E)-(3S\*)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-イニル]-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-5-ブタン酸(一般名「ベラプロスト」)、またはその塩が挙げられる(該化合物のナトリウム塩が抗血小板作用剤、血流増加剤等として市販されており、その一般名はベラプロストナトリウムという。該ベラプロストナトリウムを以下単に「BPS」と略記することもある)。

本発明に用いられるイオン性プロスタン酸誘導体の添加量は、通常薬理学的に治療効果を示す量であれば特に制限されないが、例えばBPSの場合、0.1~1000 $\mu$ gである。なお、本発明においてイオン性プロスタン酸誘導体は、水に易溶性の物質と同様に難溶性の物質であっても本発明の疎水性の付与による徐放化の恩恵を享受することができる。

イオン性プロスタン酸誘導体に対して反対荷電を有し、かつ該物質の疎水性を高めるイオン性化合物としては、通常生理学的に許容されるものであれば特に制限されないが、好ましくは疎水性の高い置換基を有するものである。疎水性の高い置換基を分子中に有することによりイオン性プロスタン酸誘導体の疎水性を高めることができる。当該指標としては、例えば医薬活性物質の油/水分配比(=例えばオクタノールなどの油層中の医薬活性物質濃度/水層中の医薬活性物質の濃度)を測定することによって算出することができる。好ましくは、イオン性プロスタン酸誘導体の電荷と同等の電荷となるよう該化合物を添加するとき、無添加に比べて油/水分配比が高まるものである。さらに好ましくは、例えば20倍等量の電荷となるよう反対荷電を有する化合物を過剰に添加するとき、等量添加に比べて分配比が更に高まるものである。なお、本発明のイオン性化合物における『イオン性』とは、分子内に1または2以上の電荷を有する基を有することを意味し、該基は分子内で親水基として働くが、これ以外に電荷に関与しない親水基を有していてもよい。イオン性としては、好ましくは分子内に1個の電荷を有する基を有するものである。添加するカチオン性化合物としては、好ましくは、分子内にアンモニウム基、ピリジニウム基、ホスホニウム基、スルホニウム基を有するもの、またはその塩などが挙

げられる。さらに好ましくは、前記官能基を有し、かつ炭素数6以上の疎水基を有するものが挙げられる。該化合物としては、例えば塩化トリエチルベンジルアンモニウム、塩化トリブチルベンジルアンモニウムなどのトリアルキルベンジルアンモニウム塩、塩化オクチルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ラウリルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ミリスチルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ラウリルジメチルベンジルアンモニウムと塩化ミリスチルジメチルベンジルアンモニウムの混合物である塩化ベンザルコニウムなどのアルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、塩化ベンゼトニウム、またはその誘導体、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム、塩化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム、塩化ベヘニルトリメチルアンモニウムなどのアルキルトリメチル塩、塩化ラウリルピリジニウム、塩化セチルピリジニウムなどのアルキルピリジニウム塩、オレイルアミノ酢酸、ステアリルアミノ酢酸などのアルキルアミン塩、塩化テトラブチルホスホニウム、塩化トリセチル(4-ビニルベンジル)ホスホニウムなどのアルキルホスホニウム塩、またはその誘導体等が挙げられる。またカチオン性化合物としては、塩酸クロルプロマジン、フェノチアジン、ペルフェナジン、マレイン酸ペルフェナジン、レボメプロマジン、塩酸リドカイン、塩酸メプリルカイン、塩化アセチルコリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化ジスチグミン、塩酸トラゾリン、塩酸イミプラミン、塩酸デシプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン、塩酸ジブカイン、メプリルカイン、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、イプロヘプチンなどの界面活性医薬等が挙げられる。これらカチオン性化合物は製薬学的に許容される塩または遊離塩基であってもよい。好ましくは、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルアミン塩、アルキルホスホニウム塩のものであり、さらに好ましくはアルキルジメチルベンジルアンモニウム塩のものであり、より好ましくは塩化ベンザルコニウムである。これらの化合物は一種または二種以上組み合わせて用いてもよい。

本発明に用いられるイオン性化合物において、医薬活性物質がカチオン性の場合、添加するアニオン性化合物としては、好ましくは、分子内にカルボキシル基、硫酸基、スルホン酸基、リン酸基を有しているものなどが挙げられる。さらに好ましくは、前記官能基を有し、炭素数6以上の疎水基を有するものが挙げられる。該化合物としては、例えばカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸などの高級脂肪酸またはそれらの生理学的に許容される塩（例えばナトリウム、カリウムなど）、ラウリル硫酸ナトリウム、ミリスチル硫酸ナトリウムなどのアルキル硫酸塩、POE（2）ラウリルエーテル硫酸ナトリウムなどのアルキルエーテル硫酸塩、ラウリルスルホ酢酸ナトリウムなどのアルキルアリルスルホン酸塩、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムなどのアルキルスルホン酸塩、スルホコハク酸塩、ラウロイルサルコシンナトリウムなどのN-アシルアミノ酸塩、ラウリルリン酸ナトリウムなどのアルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩またはその遊離酸、デオキシコール酸ナトリウムなどの胆汁酸類またはその塩、ジパルミトイルホスファチジン酸ナトリウムなどのジアルキルホスファチジン酸塩またはその遊離酸等が挙げられる。好ましくは、オレイン酸ナトリウム及び／またはラウリル硫酸ナトリウムである。これらの化合物は一種または二種以上組み合わせて用いてもよい。

また前記イオン性化合物の添加量は、通常イオン性プロスタノ酸誘導体の電荷を中和し、かつ該プロスタノ酸誘導体の疎水性を高める以上の量であれば特に制限されないが、好ましくは重量／重量％として0.0001％以上50％以下、さらに好ましくは0.001％以上10％以下、さらにより好ましくは0.01％以上5％以下である。該化合物の添加量は、生理学的に許容される上限の量の範囲内で望まれる徐放パターンを示す量に選択することができる。なお、当該化合物の添加量は、通常イオン性プロスタノ酸誘導体に対するモル比（電荷比）において決定することができるが、好ましくは1以上1000以下である。

本発明の徐放性医薬組成物のpHについては、通常生理学的に許容される範囲であれば特に制限されないが、好ましくは3～8である。またpHについては、本発

明に用いるイオン性プロスタン酸誘導体の安定性を考慮して任意に設定することができる。

本発明の徐放性医薬組成物は、例えば水溶液製剤、油性製剤、脂肪乳剤、エマルジョン製剤、ゲル製剤など種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤、または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮、膣、肺などへの経粘膜剤などとして投与することができる。また、経口剤（例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等）としても投与することができる。なかでも、注射剤が好ましい。注射剤とする場合、必要に応じて公知の保存剤、安定化剤、分散剤、pH調節剤、等張化剤等を添加してもよい。ここで保存剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、フェノール、ベンジルアルコールなどが挙げられる。また、安定化剤としては、例えばデキストラン、ゼラチン、酢酸トコフェロール、アルファチオグリセリン、などが挙げられる。また、分散剤としては、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（Tween 80）、セスキオレイン酸ソルビタン（Span 30）、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（プルロニック F 68）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 などが挙げられる。また、pH調節剤としては、例えば塩酸、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。また、等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、D-マンニトールなどが挙げられる。

また、本発明の徐放性医薬組成物は、それ自体徐放効果を示すので当該組成物をそのまま水溶液の状態でも投与することもできるが、さらに徐放効果を高めるため、例えば大豆油、ゴマ油、コーン油、ツバキ油、ヒマシ油、ラッカセイ油、ナタネ油などの植物油または中鎖脂肪酸トリグリセリド、オレイン酸エチルなどの脂肪酸エステル、ポリシロキサン誘導体などを配合するか、また、ヒアルロン酸またはその塩（重量平均分子量：約8万～200万）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（重量平均分子量：2万～40万）、ヒドロキシプロピルセルロース（2%水溶液の粘度：3～4000 cps）、アテロコラーゲン（重量平均分子量：約30万）、ポリエチレングリコール（重量平均分子量：約400～2万）、ポリエチレンオキ

サイド（重量平均分子量：10万～900万）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（1%水溶液の粘度：4～10万cSt）、メチルセルロース（2%水溶液の粘度：15～8000cSt）、ポリビニルアルコール（粘度：2～100cSt）、ポリビニルピロリドン（重量平均分子量：2.5万～120万）などの水溶性高分子を配合して投与することもできる。

本発明の徐放性医薬組成物において、イオン性プロスタノ酸誘導体については溶解状態が維持されるものが好ましいが、製剤の外観について特に制限するものではなく、懸濁状態であってもよい。

本発明の徐放性医薬組成物の対象疾患としては特に限定されるものではないが、例えば、プロスタグランジンI誘導体の有する多彩な治療効果により、末梢循環改善剤、抗血栓剤、降圧剤、心不全治療剤、糖尿病の各種合併症の治療剤、消化性潰瘍治療剤、皮膚潰瘍治療剤、高脂血症治療剤、抗喘息剤等として用いられる。

また、本発明の徐放性医薬組成物の投与量としては、通常かかる組成物あるいは医薬組成物に含有される医薬活性物質の含有量と適用しようとする疾患の種類、患者の年齢・体重、投与回数などによって適宜使用することができるが、例えばBPSを用いた場合には、0.1 $\mu$ g～10g、好ましくは10 $\mu$ g～1gである。

#### 図面の簡単な説明

図1は、BPSのオクタノール／リン酸緩衝液分配比（PC）におけるカチオン性化合物の添加比並びにpHとの関係を示すものである。

図2は、実験例5において、実施例11～13及び比較例1の製剤について、37℃のリン酸塩緩衝液（pH7.4）10ml中で放出実験を実施したときのBPSの放出挙動を示すものである。

図3は、実験例6において、実施例17及び比較例4の製剤をWistar系雄性ラット（8週齢）背部に皮下投与したときの経時的な血漿中薬物濃度を示すものである。



発明を実施するための最良の形態

本発明をさらに下記の実験例、実施例、比較例等によって詳しく説明する。

(実験例 1)

(BPS のオクタノール／リン酸塩緩衝液分配比 (PC) における塩化ベンザルコニウムの添加比並びに pH との関係)

(方法)

pH 5～8 のリン酸緩衝液に  $240 \mu\text{g}/\text{ml}$  となるように BPS を溶解し、この BPS の電荷と等量の電荷、5 倍等量及び 20 倍等量の電荷となるように各種カチオンを添加した。水層と同量のオクタノールを加え  $37^\circ\text{C}$  で 1 時間振とうした。遠心分離後の水層中の医薬活性物質の濃度を測定し、分配比を算出した。

(分配比 = オクタノール層中の医薬活性物質濃度 / 水層中の医薬活性物質濃度)

(結果及び考察)

BPS のオクタノール／リン酸緩衝液分配比 (PC) におけるカチオン性化合物の添加比並びに pH との関係を図 1 に示す。その結果、pH 7 において、PC が塩化ベンザルコニウムの添加量とともに増大した。これはイオンコンプレックス化により疎水性が増大した薬物はオクタノール層に分配し、水層中でおこるイオンコンプレックス形成反応の平衡は塩化ベンザルコニウム濃度が高いほど形成の側にずれるためと考えられる。また、pH については、酸性薬物である BPS は pH の増加に伴い分配比は低下するが塩化ベンザルコニウムの添加により分配比の低下は抑制された。即ち pH が高いほど塩化ベンザルコニウムの BPS 分配比に及ぼす効果は大きかった。また 20 倍等量の塩化ベンザルコニウムに合わせて等張となるように塩化ナトリウムを添加した場合、BPS の分配比は低下した。これは塩化ナトリウムの添加によりイオンコンプレックス形成反応が阻害されたためと考えられ、塩化ベンザルコニウム添加による BPS 分配比の増加効果はイオンコンプレックス形成が関与していることが裏付けられた。

(実験例 2)

(分配比実験によるカチオン性化合物の評価)

BPSのオクタノール／リン酸塩緩衝液（pH 7）の分配比に及ぼす各種カチオンの効果を検討した。

（方法）

水層に濃度が240  $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように医薬活性物質を溶解し、この医薬活性物質の電荷と等量の電荷及び20倍等量の電荷となるように各種カチオンを添加した。以下、実験例1と同様に処理して分配比を算出した。

（結果及び考察）

各種カチオンがプロスタン酸誘導体の分配比に及ぼす影響について代表例を表1に示す。塩化トリエチルベンジルアンモニウムなどのアルキルベンジルアンモニウム塩、塩化ラウリルトリメチルアンモニウムなどのアルキルトリメチルアンモニウム塩、塩化ラウリルピリジニウムなどのアルキルピリジニウム塩、ホスホニウム塩、塩酸リドカイン、塩酸メプリルカインについて、イオン性プロスタン酸誘導体の分配比の増加が認められた。しかし、表には記載していないが、比較例の非イオン性化合物であるセスキオレイン酸ソルビタン（スパン30）もしくはアニオン性化合物であるラウリル硫酸ナトリウムでは無添加の分配比と変わらず、効果が認められなかった。また、無機塩（塩化マグネシウム）または疎水性が小さい化合物（塩酸アルギニン）では複合体を形成しても薬物の疎水性を高めないため、分配比の増加は認められなかった。更にカチオン性ヒドロキシエチルセルロース（ジェルナー）、硫酸プロタミンではカチオン基に代表されるような親水基が多く、分子内に存在する他の疎水基とのバランスで親水性が強いため複合体を形成しても医薬活性物質の疎水性が十分に高まらなかったためと考えられる。

表 1

	B P S 分配比	
	等モル	過剰(20倍)
塩化トリエチルベンジルアンモニウム	—	—
塩化トリブチルベンジルアンモニウム	24.5	140
塩化オクチルジメチルベンジルアンモニウム	60.9	568
塩化ラウリルジメチルベンジルアンモニウム	71.2	1220
塩化ミリスチルジメチルベンジルアンモニウム	64.5	1210
塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム	62.3	1350
塩化ベンゼトニウム	70.8	1180
塩化ラウリルトリメチルアンモニウム	83.5	985
塩化セチルトリメチルアンモニウム	91.6	935
塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	83.4	995
塩化ベヘニルトリメチルアンモニウム	59.5	—
塩化ラウリルピリジニウム	75.0	1200
塩化セチルピリジニウム	77.8	1070
酢酸オレイルアミン	30.4	473
酢酸ステアリルアミン	32.6	158
塩酸リドカイン	17.1	37.5
塩酸メプリルカイン	17.7	53.3
塩化テトラブチルフォスフォニウム	—	—
塩化トリセチル(4-ビニルベンジル)フォスフォニウム	—	—
無添加	16.2	

すなわち、4級アンモニウム基やホスホニウム基などの反対電荷を有し、かつ疎水性の高い置換基（例えば炭素数6以上の疎水基等）を有する化合物が、イオン性プロスタン酸誘導体の疎水性を高める効果を有することが明らかとなった。

（実施例1）

（ゲル製剤）

BPS 0.024重量部（以下「部」と略記）と塩化カプリルジメチルベンジルアンモニウム0.29部（塩化ベンザルコニウム0.36部に相当するモル数に調節した）を水89.686部に溶解し、これにヒドロキシプロピルセルロース（商品名HPC-M）10部を添加して攪拌し、完全に膨潤させゲル製剤を調製した。

（実施例2～9）

（ゲル製剤）

実施例1の塩化カプリルジメチルベンジルアンモニウムを表2に示すように他のカチオン性化合物に換え、各成分の重量部は実施例1と同一のゲル製剤を調製した。

表2

実施例	カチオン性化合物
実施例2	塩化ラウリルジメチルベンジルアンモニウム
実施例3	塩化ミリスチルジメチルベンジルアンモニウム
実施例4	塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム
実施例5	塩化ラウリルトリメチルアンモニウム
実施例6	塩化セチルトリメチルアンモニウム
実施例7	塩化ステアリルトリメチルアンモニウム
実施例8	塩化ベヘニルトリメチルアンモニウム
実施例9	塩化ベンゼトニウム

（比較例1～3）

BPS 0.024部を水に溶解し、これにHPC-M 10部を添加して攪拌し、完全に膨潤させゲル製剤としたもの、またこれらに塩酸アルギニン、硫酸マグネシウムを添加したゲル製剤を比較例として調製した（表3）。

表 3

比較例	1	2	3
B P S	0.024	0.024	0.024
塩酸アルギニン	—	0.1	—
硫酸マグネシウム 7 水和物	—	—	0.1
H P C - M	10	10	10
水	89.976	89.876	89.876

## (実験例 3)

(各種カチオンを用いたゲル製剤の *in vitro* 放出試験)

実施例 1～9 及び比較例 1～3 のゲル製剤について、37℃の等張リン酸緩衝液 (pH 7.4) 10ml 中で放出実験を実施した。

その結果、先の分配比実験 (実験例 2) において、疎水性を高める効果の認められた第 4 級アンモニウム塩で放出の遅延が確認された。一方同実験例において、分配比がほとんど高まらなかった塩化マグネシウムと同種の 2 価無機金属塩である硫酸マグネシウム、塩酸アルギニンでは放出の遅延は認められなかった。

したがって、分配比の増強効果と放出の遅延効果については相関性のあることが示唆された。

## (実施例 10)

(ゲル製剤)

B P S 0.024 部と塩化ベンザルコニウム 0.02 部を水 89.956 部に溶解し、これに H P C - M 10 部を添加して攪拌し、完全に膨潤させゲル製剤を調製した。

## (実施例 11～17)

(ゲル製剤)

表 4 に示す B P S、塩化ベンザルコニウム、H P C - M、水の各配合割合のものを実施例 10 と同様な調製方法によりゲル製剤を調製した。

## (比較例 4)

実施例 17 において塩化ベンザルコニウムを添加しないものを、比較例として調

製した。

表 4

実施例	1 1	1 2	1 3	1 4	1 5	1 6	1 7
B P S	0.024	0.024	0.024	0.002	0.002	0.002	0.002
塩化ベンザルコニウム	0.1	0.2	0.36	0.002	0.1	0.2	0.36
H P C - M	10	10	10	5	5	5	5
水	89.876	89.776	89.616	94.996	94.898	94.798	94.638

(実験例 4)

(ゲル製剤におけるカウンターイオンの添加量の放出性に及ぼす影響)

実施例 1 1 ~ 1 3 及び比較例 1 の製剤について、3 7 °C のリン酸塩緩衝液 (p H 7 . 4 ) 1 0 m l 中で放出実験を実施した。

放出試験の結果を図 2 に示す。本発明製剤からの B P S の放出は、比較例に比べ明らかに制御され、また放出はカウンターイオンである塩化ベンザルコニウムの添加量に相関して遅延することが判明した。

(実験例 5)

(ラット *i n v i v o* における塩化ベンザルコニウムの添加効果)

実施例 1 7 及び比較例 4 の製剤を W i s t a r 系雄性ラット (8 週齢) 背部に皮下投与し、経時的な血漿中薬物濃度を測定した。

経時的な血漿中濃度の結果を図 3 に示す。本発明製剤 (塩化ベンザルコニウム添加) において、血漿中薬物濃度推移は比較例に比べ徐放性を示した。また前記 (実験例 5) の *i n v i t r o* の結果から、塩化ベンザルコニウムの添加量により徐放パターンを調節可能であると考えられる。

(実施例 1 8)

(液製剤)

B P S 0 . 0 0 2 部と塩化ベンザルコニウム 0 . 3 6 部を水 9 9 . 6 3 8 部に溶解し、液製剤を調製した。

(比較例 5)

(液製剤)

実施例 18において、塩化ベンザルコニウムを添加しないものを比較例として調製した。

(実施例 19)

(乳化製剤)

BPS 0.002部と塩化ベンザルコニウム0.36部を水94.638部に溶解し、これに大豆油5部を添加し、マイクロフルイダイザーを用いて(12000psi、室温で10分)乳化製剤を調製した。

(実施例 20～24)

(乳化製剤)

表5に示すBPS、塩化ベンザルコニウム、その他の添加剤(界面活性剤、油など)、水の各配合割合のものを実施例19と同様な調製方法により乳化製剤を調製した。

表5

実施例	20	21	22	23	24
BPS	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
塩化ベンザルコニウム	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36
プルロニックF68	1.8	—	—	1.8	—
Tween80	—	1.8	—	—	1.8
大豆油	10	10	—	—	—
ゴマ油	—	—	5	10	10
濃グリセリン	2.21	2.21	—	2.21	2.21
水を加えて	100	100	100	100	100

(実施例 25)

BPS 0.002部と塩化ベンザルコニウム0.36部をエタノール2部に溶解した後、大豆油を加えて100部とした油性製剤を調製した。

(実施例 26～30)

(油性製剤)

表6に示すBPS、塩化ベンザルコニウムをアルコール類等(エタノール、ベン

ジルアルコール、安息香酸ベンジル)に溶解した後、油(大豆油、ゴマ油)を加えて100部とした油性製剤を調製した。

表6

実施例	26	27	28	29	30
BPS	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
塩化ベンザルコニウム	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36
エタノール	—	—	2	—	—
ベンジルアルコール	2	5	—	2	5
安息香酸ベンジル	20	—	—	20	—
大豆油を加えて	100	100	—	—	—
ゴマ油を加えて	—	—	100	100	100

(実施例31～34)

(ゲル製剤)

BPS 0.002部と塩化ベンザルコニウム0.36部を水に溶解し、これにゲル基剤(CMC-Na、ヒアルロン酸ナトリウム、アテロコラーゲン、ゼラチン)を添加して攪拌し、完全に膨潤させゲル製剤を調製した(表7)。

表7

実施例	31	32	33	34
BPS	0.002	0.002	0.002	0.002
塩化ベンザルコニウム	0.36	0.36	0.36	0.36
CMC-Na	3	—	—	—
ヒアルロン酸Na	—	2.5	—	—
アテロコラーゲン	—	—	2	—
ゼラチン	—	—	—	10
水	96.638	97.138	97.638	89.638

(実施例35～38)

(クリーム製剤)

BPS 0.002部と塩化ベンザルコニウム0.36部を水に溶解し、これに大豆油20部を混合した後、ゲル基剤(HPC-M、CMC-Na、ヒアルロン酸ナトリウム、アテロコラーゲン)を添加して攪拌し、クリーム製剤を調製した(表



8)。

表 8

実施例	3 5	3 6	3 7	3 8
B P S	0.002	0.002	0.002	0.002
塩化ベンザルコニウム	0.36	0.36	0.36	0.36
H P C - M	5	—	—	—
CMC - N a	—	3	—	—
ヒアルロン酸 N a	—	—	2.5	—
アテロコラーゲン	—	—	—	2
水	74.638	76.638	77.138	77.638
大豆油	20	20	20	20

(実験例 6)

(ラット *in vivo* における効果)

実施例 18 及び比較例 5 の液製剤、実施例 19～21 の乳化製剤、実施例 25～28 の油性製剤、実施例 31～38 のゲル製剤またはクリーム製剤を、それぞれ Wistar 系雄性ラット (8 週齢) 背部に皮下投与し、経時的な血漿中薬物濃度を測定した。

その結果、それぞれの製剤においてカウンターイオンの添加により徐放効果が得られることが判明した。一方、比較例のあるものでは徐放効果は認められなかった。

(実施例 39)

(油性製剤)

B P S 0.024 部をベンジルアルコール 2 部に溶解し、さらに溶解補助剤である安息香酸ベンジル 20 部を添加して溶解した後、塩化ベンザルコニウム 0.36 部を添加し溶解した後、ゴマ油を添加して 100 部とした油性製剤を調製した。

(実施例 40)

(低粘度ゲル製剤)

B P S 0.048 部、D-ソルビトール 5.04 部、デキストラン 40.2 部と塩化ベンザルコニウム 0.72 部を水 92.192 部に溶解し、低粘度ゲル製剤を調製した。

(実施例 41)

(乳化製剤)

BPS 0.024部、Tween80 2部、D-ソルビトール4.54部、塩化ベンザルコニウム0.36部を水83.076部に溶解し、これにゴマ油10部添加し、乳化機を用いて (DeBEE 2000、23000psiで2pass) 乳化製剤を調製した。

#### 産業上の利用の可能性

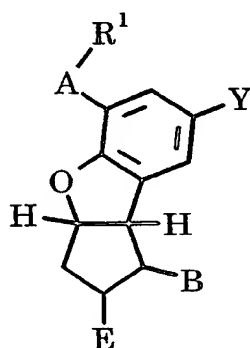
本発明は、イオン性プロスタン酸誘導体の水溶性のいかに拘わらずイオン性プロスタン酸誘導体の優れた徐放効果を発揮する徐放性医薬組成物を提供するものとして有用である。又、本発明は、従来医薬活性物質の徐放化で採用されている手段や、医薬活性物質自体を不溶化する手段、マイクロカプセル化により溶出を遅延させる手段とは全く異なる徐放化手段を採用するものであり、しかも、これら従来公知の徐放化手段では十分に満足すべき程度に達成することができなかった徐放化を達成した点において有用である。

また、本発明の医薬組成物は、注射剤の他、埋め込み剤、経粘膜剤、経口製剤等あらゆる医薬品製剤において、優れた徐放効果を達成することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. イオン性プロスタノ酸誘導体に対して反対荷電を有し、かつ該物質の疎水性を高めるイオン性化合物を含有してなるイオン性プロスタノ酸誘導体の徐放性医薬組成物。
2. イオン性プロスタノ酸誘導体に対して反対荷電を有し、かつ該物質の疎水性を高めるイオン性化合物が、分子中に疎水性基を有するものである請求の範囲1記載の徐放性医薬組成物。
3. 該イオン性プロスタノ酸誘導体がプロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体である請求の範囲1乃至2のいずれかに記載の徐放性医薬組成物。
4. 該イオン性プロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体が、下記の一般式 (I)

化 1



(式中、R<sup>1</sup>は、COOR<sup>2</sup>を示す。

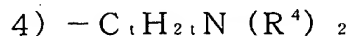
(ここでR<sup>2</sup>は、

- 1) 水素または薬理的に受け入れられる陽イオン、
- 2) -Z-Ar<sup>1</sup>

(ここでZは原子価結合またはC<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>で表される直鎖若しくは分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、Ar<sup>1</sup>は2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルを示す。)

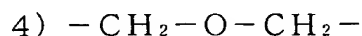
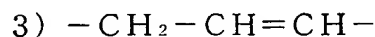
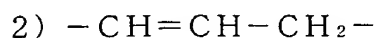
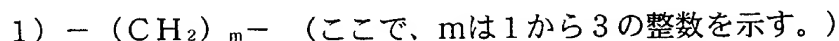
- 3) -C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>COOR<sup>3</sup>または

(ここで $C_1H_{2,1}$ は前記定義に同じ、 $R^3$ は水素または薬理学的に受け入れられる陽イオンを示す。)



(ここで $C_1H_{2,1}$ は前記定義に同じ、 $R^4$ は水素、炭素数1～12の直鎖アルキルまたは、炭素数3～14の分岐アルキルを示す。)を示す。)

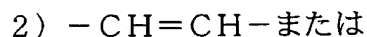
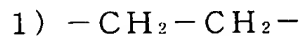
また、Aは、



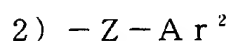
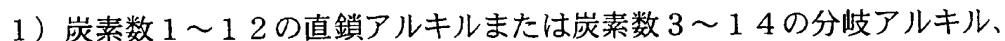
また、Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロを示す。

また、Bは $-X-C(R^5)(R^6)OR^7$ を示す。

(ここで、 $R^5$ は水素または炭素数1～4のアルキルを示し、 $R^7$ は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたはt-ブチルを示し、Xは、

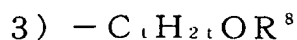


$R^6$ は、

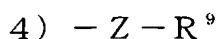


(ここでZは前記定義に同じ、 $Ar^2$ はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素

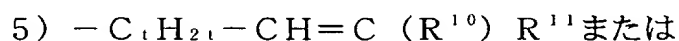
数 1～4 のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを示す。)



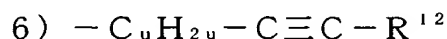
(ここで  $C_tH_{2t}$  は前記定義に同じ、 $R^8$  は炭素数 1～6 の直鎖アルキル、炭素数 3～6 の分岐アルキル、フェニル、少なくとも 1 個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数 1～4 のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数 1～4 の直鎖アルキルの 1～4 個で置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルを示す。)



(ここで  $Z$  は前記定義に同じ、または、 $R^9$  は水素、炭素数 3～12 のシクロアルキルまたは炭素数 1～5 のアルキルの 1～3 個で置換された炭素数 3～12 の置換シクロアルキルを示す。)、



(ここで  $C_tH_{2t}$  は前記定義に同じ、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  は水素、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを示す。)、



(ここで  $u$  は 1～7 の整数であり、 $C_uH_{2u}$  は直鎖または分岐アルキレンを表わし、 $R^{12}$  は炭素数 1～6 の直鎖アルキルを示す。) を示す。)

また、 $E$  は水素または  $-OR^{13}$  を示す。

(ここで  $R^{13}$  は水素、炭素数 1～12 のアシル、炭素数 7～18 のアロイル、炭素数 1～12 の直鎖アルキルまたは炭素数 3～14 の分岐アルキルを示す。))

で表わされる化合物、又はその塩類である請求の範囲 1 乃至 3 のいずれかに記載の徐放性医薬組成物。

5. 該イオン性化合物が、イオン性プロスタノ酸誘導体の油／水分配比を高めるものである請求の範囲 1 乃至 4 のいずれかに記載の徐放性医薬組成物。

6. 該イオン性化合物の添加量が、電荷比としてイオン性プロスタノ酸誘導体に対

して等モル以上である請求の範囲 1 乃至 5 のいずれかに記載の徐放性医薬組成物。

7. 該イオン性プロスタン酸誘導体がアニオン性である請求の範囲 1 乃至 6 のいずれかに記載の徐放性医薬組成物。

8. 該イオン性化合物が、分子中にアンモニウム基、ピリジニウム基、ホスホニウム基、スルホニウム基を有する化合物、またはその塩である請求の範囲 7 記載の徐放性医薬組成物。

9. 該イオン性化合物が、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルトリメチルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルアミン塩、及びアルキルホスホニウム塩からなる群から選択される一種または二種以上を含有してなる請求の範囲 8 記載の徐放性医薬組成物。

10. 該イオン性化合物が塩化ベンザルコニウムである請求の範囲 9 記載の徐放性医薬組成物。

11. 該イオン性プロスタン酸誘導体が、合成のイオン性プロスタン酸誘導体である請求の範囲 1 乃至 10 のいずれかに記載の徐放性医薬組成物。

12. 該イオン性プロスタグランジン I<sub>2</sub>誘導体が (±) - (1 R\*, 2 R\*, 3 a S\*, 8 b S\*) - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - [ (E) - (3 S\*) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - オクテン - 6 - イニル ] - 1 H - シクロペンタ [b] ベンゾフラン - 5 - ブタン酸、またはその塩である請求の範囲 1 乃至 11 のいずれかに記載の徐放性医薬組成物。

13. 該イオン性プロスタン酸誘導体がカチオン性である請求の範囲 1 乃至 6 のいずれかに記載の徐放性医薬組成物。

14. 該イオン性化合物が、分子中にカルボキシル基、硫酸基、スルホン酸基、リン酸基を有する化合物、またはその塩である請求の範囲 13 記載の徐放性医薬組成物。

15. 該イオン性化合物が、ラウリル硫酸ナトリウム及び/またはオレイン酸ナトリウムである請求の範囲 14 記載の徐放性医薬組成物。

16. 該イオン性プロスタン酸誘導体が、合成のイオン性プロスタン酸誘導体であ

る請求の範囲 1 3 乃至 1 5 のいずれかに記載の徐放性医薬組成物。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



1/2

図1

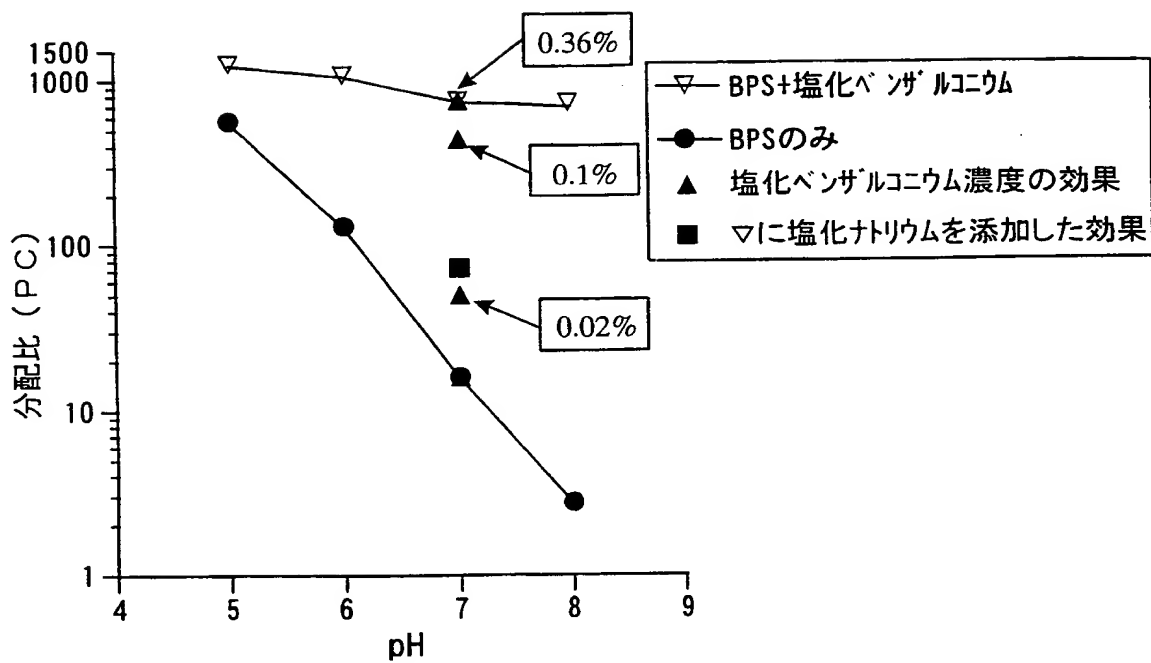
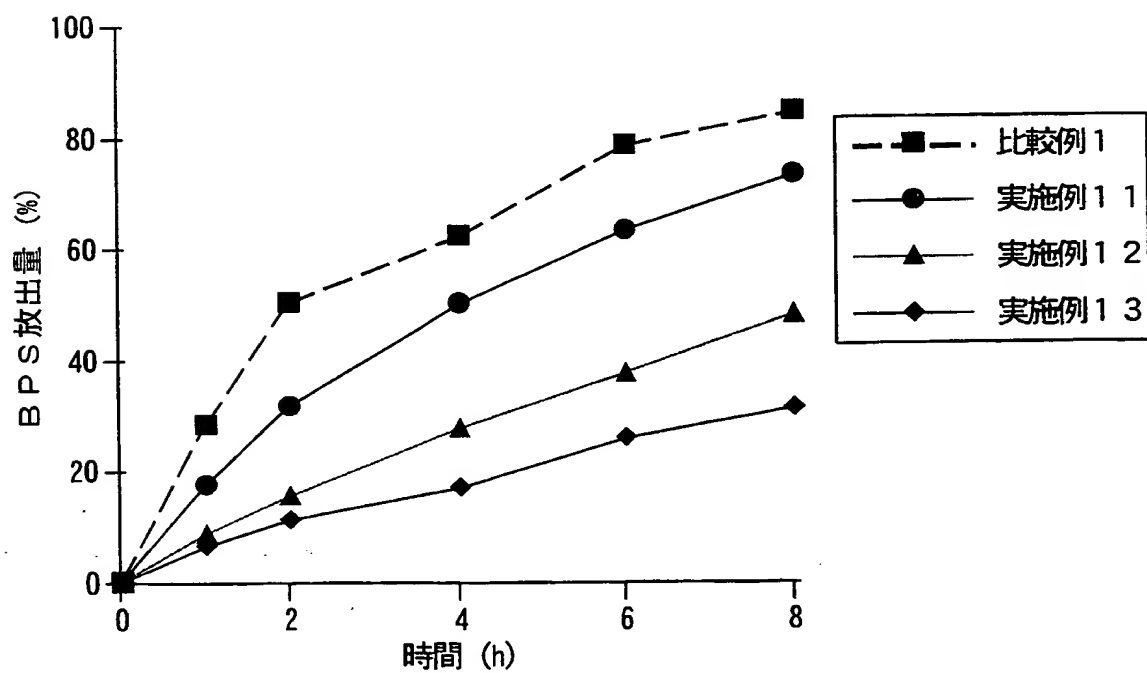


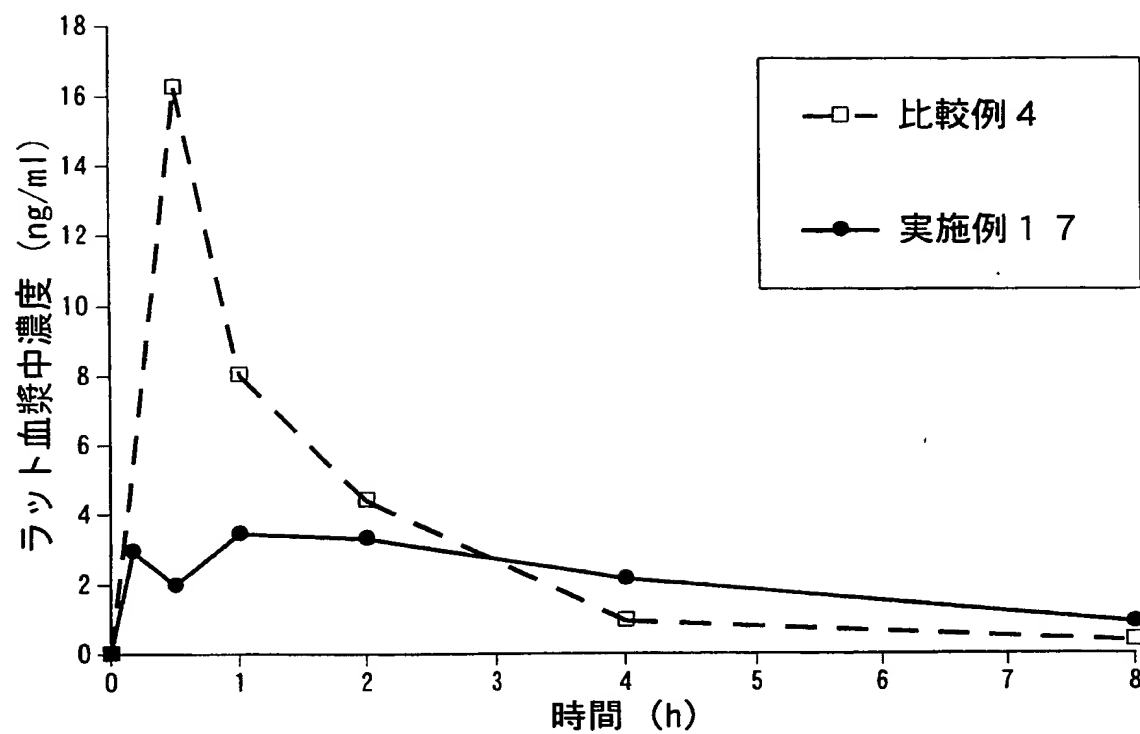
図2



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

2/2

図3



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl.<sup>6</sup> A61K47/16, 31/557

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl.<sup>6</sup> A61K47/16, 31/557

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-238959, A (Roussel Morishita Co., Ltd.), 17 September, 1993 (17. 09. 93) (Family: none)	1-16
A	JP, 4-41432, A (Japan Medical Supply Co., Ltd.), 12 February, 1992 (12. 02. 92) (Family: none)	1-16
A	JP, 2-300109, A (K.K. Sanko Seibutsu Kagaku Kenkyusho), 12 December, 1990 (12. 12. 90) (Family: none)	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
15 February, 1999 (15. 02. 99)

Date of mailing of the international search report  
23 February, 1999 (23. 02. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> A61K47/16, 31/557		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> A61K47/16, 31/557		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-238959, A (森下ルセル株式会社), 17.9月.1993 (17.09.93)、(ファミリーなし)	1-16
A	JP, 4-41432, A (株式会社日本メデイカル・サプ ライ), 12.2月.1992(12.02.92)、(ファミリーなし)	1-16
A	JP, 2-300109, A (株式会社三光生物科学研究所), 12.12月.1990(12.12.90)、(ファミリーなし)	1-16
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	15.02.99	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 弘實 謙二
		4C 7433 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**